トルリシティ®皮下注 0.75mg アテオス®
に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は日本イーライリリー株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

日本イーライリリー株式会社

LY2189265
dulaglutide

（別紙様式）

医薬品リスク管理計画書

平成 27 年 8 月 10 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長　殿

住　所　：兵庫県神戸市中央区磯上通 7 丁目 1 番 5 号
氏　名　：日本イーライリリー株式会社
代表執行役社長
パトリック・ジョンソン　　印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2015 年 7 月 3 日	薬効分類	87 2499
再審査期間	8 年	承認番号	22700AMX00701000
国際誕生日	2014 年 9 月 18 日		
販売名	トルリシティ® 皮下注 0.75 mg アテオス®		
有効成分	デュラグルチド（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	1 キット中デュラグルチド（遺伝子組換え）0.75 mg（注射剤）		
用法及び用量	通常、成人には、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75 mg を週に 1 回、皮下注射する。		
効能又は効果	2 型糖尿病		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備考			

変更の履歴
前回提出日： 該当せず
変更内容の概要： 該当せず
変更理由： 該当せず

LY2189265
dulaglutide

１．医薬品リスク管理計画の概要

１．１　安全性検討事項

<table>
<tr><td colspan="2">重要な特定されたリスク</td></tr>
<tr><td colspan="2">低血糖</td></tr>
<tr><td></td><td>重要な特定されたリスクとした理由：

● 低血糖は2型糖尿病患者に最もよくみられる治療上の好ましくない事象であり、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬は、単独療法において低血糖の発現割合は低いが、インスリン又はスルホニルウレア剤（以下、SU）といった血糖非依存性のインスリン分泌促進薬との併用により低血糖の発現リスクを増加させる可能性があるため、重要な特定されたリスクとした。

● 外国第III相臨床試験において、デュラグルチド0.75 mg単独療法（GBDC試験）で11.1%に、SU及びインスリンとの併用療法（GBDB試験及びGBDD試験）では、56.6%及び90.1%に低血糖症が認められた。重症低血糖症*はGBDD試験で、2.4%に見られたが、GBDC及びGBDB試験においては認められていない。

* 低血糖症のうち、その治療に他人の介助が必要となるものを重症低血糖症と定義した。

● 国内第III相臨床試験において、デュラグルチド0.75 mg単独療法（GBDP試験52週時）で2.9%に、SU及び/又はビグアナイド系薬剤（以下、BG）との併用療法（GBDY試験**）で26.0%に、SUとの併用療法（GBDQ試験）で33.6%に、速効型インスリン分泌促進剤との併用療法（GBDQ試験）で9.9%に低血糖症が認められた。
なお、いずれの投与群においても重症低血糖症は認められていない。

**64.6%の患者がSUを使用していた。なお、本剤とSUとの併用群で35.3%に、本剤、SU及びBGとの併用群で32.5%に低血糖症が認められた。</td></tr>
<tr><td></td><td>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】
● 通常の医薬品安全性監視活動
● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
- 市販直後調査
- 特定使用成績調査

【選択理由】
日常診療下で報告される低血糖を監視し、デュラグルチドの臨床試験における安全性プロファイルとの差異を検討するため。</td></tr>
<tr><td></td><td>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】
● 通常のリスク最小化活動として、添付文書（「使用上の注意　1.慎重投与」、「使用上の注意　2.重要な基本的注意」、「使用上の注意　3.相互作用」、「使用上の注意　4.副作用　（1）重大な副作用」、「使用上の注意　8.過量投与」の項）及び患者向医薬品ガイドに低血糖に関する注意と対処法を記載して注意喚起する。
● 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査による情報提供を行う。

【選択理由】
医療関係者及び患者に対し低血糖のリスクと対処法に関する情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</td></tr>
</table>

重要な特定されたリスク	
胃腸障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： ● 国内第III相臨床試験（GBDP試験、GBDY試験およびGBDQ試験）において、器官別大分類の胃腸障害のうち発現割合が高かった有害事象は、悪心（3.3%～13.0%）、嘔吐（1.4%～6.1%）、便秘（4.5%～15.3%）及び下痢（4.6%～14.8%）であった。ほとんどの事象は軽度又は中等度であり重篤な事象の発現はなかったが、デュラグルチド群での発現割合がプラセボ群と比べて高かったことから、胃腸障害を重要な特定されたリスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 - 市販直後調査 - 特定使用成績調査 【選択理由】 日常診療下で報告される胃腸障害を監視し、デュラグルチドの臨床試験における安全性プロファイルとの差異を検討するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書（「使用上の注意　4.副作用（3）その他の副作用」、「使用上の注意　8.過量投与」の項）及び患者向医薬品ガイドに胃腸障害に関する注意と対処法を記載して注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査による情報提供を行う。 【選択理由】 医療関係者及び患者に対し胃腸障害のリスクと対処法に関する情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

重要な特定されたリスク	
注射部位反応	
	重要な特定されたリスクとした理由： ● 国内第III相臨床試験において、GBDP試験（52週時）で2.1%に、GBDY試験で1.7%に、GBDQ試験の併用群全体で4.8%に注射部位反応が認められた。ほとんどの事象は軽度又は中等度であり重篤な事象の発現はなかったが、デュラグルチド群での発現割合がプラセボ群と比べて高く、GLP-1受容体作動薬の薬剤クラスとして重要な特定されたリスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 - 市販直後調査 - 特定使用成績調査 【選択理由】 日常診療下で報告される注射部位反応を監視し、デュラグルチドの臨床試験における安全性プロファイルとの差異を検討するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書（「使用上の注意　4.副作用（3）その他の副作用」、「使用上の注意　9. 適用上の注意」の項）及び患者向医薬品ガイドに注射部位反応に関する注意と対処法を記載して注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査による情報提供を行う。 【選択理由】 医療関係者及び患者に対し注射部位反応のリスクと対処法に関する情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク	
インスリン中止に伴う糖尿病性ケトアシドーシスを含む高血糖	
	重要な潜在的リスクとした理由： ● GLP-1受容体作動薬において、インスリン依存状態の患者に対し、インスリンからGLP-1受容体作動薬に切り替え、急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスが発現した症例が報告されている。 インスリン依存状態の患者のインスリン治療を中止することによる現象であるので、デュラグルチドの薬理学的リスクとは考えられない。しかしながらGLP-1受容体作動薬において、インスリンからの切り替え例で当該事象が報告されていることから、 GLP-1受容体作動薬の薬剤クラスとして重要な潜在的リスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、市販直後調査を実施する。 【選択理由】 日常診療下で報告されるインスリン中止に伴う糖尿病性ケトアシドーシスを含む高血糖を監視するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書（「使用上の注意　2.重要な基本的注意」の項）及び患者向医薬品ガイドにインスリン中止に伴う糖尿病性ケトアシドーシスを含む高血糖に関する注意を記載して注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査による情報提供を行う。 【選択理由】 医療関係者及び患者に対しインスリン中止に伴う糖尿病性ケトアシドーシスを含む高血糖に関する情報を提供し、適正使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク	
急性膵炎	
	重要な潜在的リスクとした理由： ● 外国第II相及び第III相臨床試験（国内第II相臨床試験のGBCZ試験を含む）において、専門医で構成される外部判定委員会で評価対象となる基準に合致した151例が検討され、そのうち9例［デュラグルチド投与群5例（0.1%）、プラセボ投与群1例（0.1%）、シタグリプチン投与群3例（0.7%）］が膵炎（急性膵炎6例、慢性膵炎2例、不明1例）と判定された。 ● 国内第III相臨床試験においても、専門医で構成される外部判定委員会で評価対象となる基準に合致した40例[GBDP試験10例（デュラグルチド0.75 mg投与群5例、リラグルチド投与群2例、プラセボ投与群3例）、GBDY試験9例（デュラグルチド0.75 mg投与群7例、インスリン グラルギン投与群2例）及びGBDQ試験21例]が検討され、そのうちGBDQ試験の2例（共にSUとの併用群）が膵炎と判定された。 ● 現在市販されているGLP-1受容体作動薬において、急性膵炎がリスクである可能性について報告されている（Elashoff et al. 2011*）。 以上より、デュラグルチド投与による急性膵炎のリスク増加は示唆されていないが、リスクとなる可能性を否定できないことから、重要な潜在的リスクと設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 - 市販直後調査 - 特定使用成績調査 【選択理由】 日常診療下で報告される急性膵炎を監視し、デュラグルチドの臨床試験における安全性プロファイルとの差異を検討するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書（「使用上の注意　1.慎重投与」、「使用上の注意　2.重要な基本的注意」、「使用上の注意　4.副作用　（2）重大な副作用（類薬）」の項）及び患者向医薬品ガイドに膵炎に関する注意を記載して注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査による情報提供を行う。 【選択理由】 医療関係者及び患者に対し急性膵炎に関する情報を提供し、適正使用に関する理解を促すため。

*：Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. Gastroenterology. 2011;141(1):150-156.

重要な潜在的リスク	
腸閉塞	
	重要な潜在的リスクとした理由： ● 国内第III相臨床試験において、デュラグルチド投与群で重篤な腸閉塞関連事象は報告されていないが、GLP-1受容体作動薬において、腸閉塞は重大な副作用とされている。 以上より、デュラグルチド投与による腸閉塞のリスク増加は示唆されていないが、薬剤クラスとしてリスクとなる可能性を否定できないことから、重要な潜在的リスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、市販直後調査を実施する。 【選択理由】 日常診療下で報告される腸閉塞を監視し、デュラグルチドの臨床試験における安全性プロファイルとの差異を検討するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書（「使用上の注意　4.副作用（2）重大な副作用（類薬）」の項）及び患者向医薬品ガイドに腸閉塞に関する注意を記載して注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査による情報提供を行う。 【選択理由】 医療関係者及び患者に対し腸閉塞に関する情報を提供し、適正使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク	
甲状腺C細胞腫瘍	
	重要な潜在的リスクとした理由： ● げっ歯類における甲状腺C細胞腫瘍はGLP-1受容体作動薬のクラスエフェクトと考えられている。ラットへのデュラグルチド投与により甲状腺C細胞過形成及び腫瘍といった増殖性変化を生じたが、サルにおける反復毒性試験においては同様の変化は認められなかった。したがって、C細胞の増殖性変化はげっ歯類に特有であると考えられ、公開されている情報源からは他のGLP-1受容体作動薬についても同様であることが示唆されている。一方、ヒトにおけるGLP-1受容体作動薬の影響についてはまだ科学的な結論は得られていない。 ● 外国臨床試験において、甲状腺髄様癌が1例報告されたが、当該症例は、ベースラインのカルシトニン値が基準値上限の約8倍であり、re-arranged-during-transfection（RET）プロトオンコジーン生殖細胞系列変異が陽性であると考えられたため、治験開始時すでに甲状腺髄様癌が存在していたと判断された。 ● 国内第II相及び第III相臨床試験において、デュラグルチド0.75 mg投与群で、C細胞過形成又は甲状腺髄様癌を含む甲状腺新生物は認められていない。 以上より、ヒトにおけるデュラグルチド投与による甲状腺C細胞への影響については不明であることから、重要な潜在的リスクとした。なお、甲状腺C細胞への影響として甲状腺C細胞腫瘍を監視していくことから、安全性検討事項名を甲状腺C細胞腫瘍とした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、市販直後調査を実施する。 【選択理由】 日常診療下で報告される甲状腺C細胞腫瘍を監視し、報告率について予測される値との差異を検討するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、添付文書（「使用上の注意　2.重要な基本的注意」、「使用上の注意　10.その他の注意」の項）及び患者向医薬品ガイドに甲状腺C細胞腫瘍に関する注意を記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療関係者及び患者に対し甲状腺C細胞腫瘍に関する情報を提供し、適正使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク	
過敏症反応	
	重要な潜在的リスクとした理由： ● 外国のプラセボ対照第II相及び第III相臨床試験における26週間のデュラグルチド投与期間中に、過敏症の可能性がある有害事象が12例（プラセボ投与群5例、デュラグルチド投与群7例）報告された。発現率はプラセボ投与群で0.7%、デュラグルチド投与群で0.3%であった。いずれの投与群においても、最も多く認められた過敏症の可能性がある有害事象（PT）は蕁麻疹であった。ほとんどのデュラグルチド投与被験者における過敏症は軽度から中等度であった。 ● 国内第II相臨床試験（GBCZ試験）において、過敏症関連の有害事象は認められなかった。国内第III相臨床試験において、GBDP試験でデュラグルチド群に0.7%（眼瞼浮腫、薬疹、各1例）及びプラセボ/デュラグルチド群に1.4%（喘息、1例、プラセボ投与期間中に発現）の過敏症関連の有害事象が認められた。その他、デュラグルチド群でみとめられた軽度の薬疹1例が過敏症の可能性があると判断された。また、GBDQ試験の併用群全体で1.5%（蕁麻疹5例、顔面腫脹1例）に過敏症関連の有害事象が認められたが、いずれの事象も軽度であった。また、GBDY試験では、過敏症関連の有害事象は認められなかった。 ● 外国第II相及び第III相臨床試験（国内第II相臨床試験のGBCZ試験を含む）における治療中に発現した抗デュラグルチド抗体の全発現率はデュラグルチド投与群で1.6%であったのに対し、プラセボ又は対照薬投与群では0.7%であった。治療中に抗デュラグルチド抗体を発現したデュラグルチド投与患者（64例）のうち、約半数（34例；全被験者の0.9%）にデュラグルチドに対する中和抗体が認められた。 ● 国内第III相臨床試験における抗デュラグルチド抗体の全発現率は、デュラグルチド投与群で1.4%、プラセボ又は対照薬投与群で0%であった。 ● 全般的に抗デュラグルチド抗体の発現の有無で、有害事象の発現状況に大きな違いはなく、抗デュラグルチド抗体を発現した被験者で死亡や重篤な有害事象は認められなかった。また、過敏症関連の有害事象を発現した被験者において、デュラグルチド投与後に抗デュラグルチド抗体を発現した被験者はおらず、抗デュラグルチド抗体発現と過敏症関連の有害事象発現の関連性は低い。 以上より、デュラグルチド投与による過敏症反応のリスク増加は示唆されていないものの、リスクとなる可能性を否定できないこと、また重篤な過敏症反応が発現し重大な転帰に至る可能性を考慮し、重要な潜在的リスクと設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 - 市販直後調査による情報収集 - 特定使用成績調査 【選択理由】 過敏症反応に関する情報を集積し、報告件数や報告内容等を監視することにより、デュラグルチドの臨床試験の安全性プロファイルとの差異を検討するため。

	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書（「禁忌」、「使用上の注意　4.副作用　（3）その他の副作用」の項）及び患者向医薬品ガイドに過敏症反応に関する注意と対処法を記載して注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査による情報提供を行う。 【選択理由】 医療関係者及び患者に対し過敏症反応に関する情報を提供し、適正使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク	
膵腫瘍	
	重要な潜在的リスクとした理由： ● 外国第II相及び第III相臨床試験（国内第II相試験のGBCZ試験を含む）において、膵癌が2例に認められた。 ● 長時間作用型のGLP-1受容体作動薬は甲状腺C細胞や膵臓においてGLP-1受容体に慢性的に作用することから、これらの臓器において腫瘍の形成を促進する可能性が報告されている（Butler et al. 2010*、 Bjerre Knudsen et al. 2010**）。 以上より、デュラグルチド投与による膵腫瘍のリスク増加は示唆されていないが、リスクとなる可能性を否定できないことから、重要な潜在的リスクと設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、市販直後調査を実施する。 【選択理由】 日常診療下で報告される膵腫瘍を監視するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 なし 【選択理由】 現時点で特記すべき注意喚起事項は無く、実施しない。新たな情報が得られた場合には、検討の上、適切な措置（添付文書改訂、情報提供等）をとる。

*：Butler PC, Dry S, Elashoff R. GLP-1-based therapy for diabetes: what you do not know can hurt you. Diabetes Care. 2010;33(2):453-455.
**：Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, Almholt K, de Boer AS, Drucker DJ, Gotfredsen C, Egerod FL, Hegelund AC, Jacobsen H, Jacobsen SD, Moses AC, Mølck AM, Nielsen HS, Nowak J, Solberg H, Thi TD, Zdravkovic M, Moerch U. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists activate rodent thyroid C cells causing calcitonin release and C cell proliferation. Endocrinol. 2010;151(4):1473-1486.

重要な潜在的リスク	
心血管系リスク	
	デュラグルチドにおける心血管系リスクは、心拍数増加とPR間隔延長である。 重要な潜在的リスクとした理由： ● 国内第II相臨床試験のGBCZ試験において、ベースラインからの脈拍数の変化量（調整済み平均値）は1.32bpmであった。国内第III相臨床試験において、GBDP試験では3.45bpm、GBDY試験では2.98bpm、GBDQ試験ではSU併用群で2.77bpm、BG併用群で3.05bpm、α-GI併用群で1.71bpm、TZD併用群で1.81bpm、グリニド併用群で3.70bpmであった。 ● 国内第II相臨床試験のGBCZ試験において、ベースラインのPR間隔が200msec以下でデュラグルチド0.75 mg投与後に200msec超となった被験者は、みとめられなかった。国内第III相臨床試験において、ベースラインのPR間隔が200msec以下でデュラグルチド0.75 mg投与後に200msec超となった被験者の割合は、GBDP試験では4.7%、GBDY試験では5.6%、GBDQ試験では併用群全体で6.4%であった。 ● プラセボ又は実薬を対照とした国内第II相及び第III相臨床試験の併合解析において、デュラグルチド群及び対照群での心血管系イベントの発現割合は、心血管系死亡では0.08%及び0.24%、非致死性心筋梗塞では0.23%と0.66%、入院を要する不安定狭心症では0.08%及び0.28%、非致死性脳血管障害では0.31%及び0.19%であった。 ● 外国第II相及び第III相試験では、4種類の主要な心血管系イベント（MACE：心血管系死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳血管障害又は入院を要する不安定狭心症）に関して、全デュラグルチド投与群（全試験の併合解析）と対照群の推定ハザード比（調整済みの98.02%信頼区間）は0.57（0.30、1.10）であり、対照群と比べて全デュラグルチド投与群でMACEの発現リスクは増加しなかった。 以上より、デュラグルチド投与による心血管系リスクの増加は示唆されていないが、リスクとなる可能性を否定できないこと、また重篤な心血管系イベントが発現し重大な転帰に至る可能性を考慮し、重要な潜在的リスクと設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 - 市販直後調査 - 特定使用成績調査 【選択理由】 日常診療下で報告される心血管系リスクを監視し、デュラグルチドの臨床試験における安全性プロファイルとの差異を検討するため。

	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書（「使用上の注意　4.副作用（3）その他の副作用」の項）に心拍数増加及びPR間隔延長を記載し注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査による情報提供を行う。 【選択理由】 医療関係者に対し心血管系リスクに関する情報を提供し、適正使用に関する理解を促すため。

重要な不足情報	
腎機能障害を有する患者への投与時の安全性	
	重要な不足情報とした理由： ● 国内第III相試験において、GBDP試験でのデュラグルチド投与群におけるベースラインのeGFR（mL/min/1.73m^2）別の症例数は、30以上60未満、60以上90未満及び90以上でそれぞれ、48例、189例及び43例であった。また、GBDY試験でのデュラグルチド投与群におけるベースラインのeGFR（mL/min/1.73m^2）別の症例数は、30以上60未満、60以上90未満及び90以上でそれぞれ、24例、128例及び29例であった。 以上より、実臨床下において当該患者に多く用いられることが推測されるが、臨床試験における検討例数は限られていたことから、重要な不足情報とした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 - 市販直後調査 - 特定使用成績調査 【選択理由】 腎機能障害を有する患者におけるデュラグルチドの安全性プロファイルを観察し、腎機能障害を有さない患者における安全性プロファイルとの差異を検討するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 なし 【選択理由】 現時点で特記すべき注意喚起事項は無く、実施しない。新たな情報が得られた場合には、検討の上、適切な措置（添付文書改訂、情報提供等）をとる。

重要な不足情報	
肝機能障害を有する患者への投与時の安全性	
	重要な不足情報とした理由： ● 国内第III相試験において、GBDP試験でのデュラグルチド投与群におけるベースラインの肝機能障害の有無別の症例数は、肝機能障害あり及びなしでそれぞれ、42例及び238例であった。また、GBDY試験でのデュラグルチド投与群におけるベースラインの肝機能障害の有無別の症例数は、肝機能障害あり及びなしでそれぞれ、41例及び140例であった。 以上より、実臨床下において当該患者に多く用いられることが推測されるが、臨床試験における検討例数は限られていたことから、重要な不足情報とした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 - 市販直後調査 - 特定使用成績調査 【選択理由】 肝機能障害を有する患者におけるデュラグルチドの安全性プロファイルを観察し、肝機能障害を有さない患者における安全性プロファイルとの差異を検討するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 なし 【選択理由】 現時点で特記すべき注意喚起事項は無く、実施しない。新たな情報が得られた場合には、検討の上、適切な措置（添付文書改訂、情報提供等）をとる。

重要な不足情報	
高齢者への投与時の安全性	
	重要な不足情報とした理由： ● 国内第III相試験において、GBDP試験でのデュラグルチド投与群におけるベースラインの年齢別の症例数は、65歳未満及び65歳以上でそれぞれ、212例及び68例であった。また、GBDY試験でのデュラグルチド投与群におけるベースラインの年齢別の症例数は、65歳未満及び65歳以上でそれぞれ、136例及び45例であった。いずれの試験においても約4人に1人の被験者が65歳以上であったが、75歳以上の被験者は少なかった。 以上より、実臨床下において当該患者に多く用いられることが推測されるが、75歳以上の高齢者については、臨床試験における検討例数が限られていたことから、重要な不足情報とした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 - 市販直後調査 - 特定使用成績調査 【選択理由】 高齢者におけるデュラグルチドの安全性プロファイルを観察し、非高齢者における安全性プロファイルとの差異を検討するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、添付文書（「使用上の注意　1.慎重投与」、「使用上の注意　5. 高齢者への投与」の項）及び患者向医薬品ガイドに高齢者への投与に関する注意と対処法を記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療関係者及び患者に対し高齢者への投与に関する情報を提供し、適正使用に関する理解を促すため。

重要な不足情報	
インスリン製剤との併用時の安全性	
	重要な不足情報とした理由： ● 日本人におけるインスリン製剤との併用に関する検討は行われておらず、実臨床下においてはインスリン製剤との併用療法が想定されることから、重要な不足情報とした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 - 市販直後調査 - 製造販売後臨床試験 【選択理由】 インスリン製剤との併用におけるデュラグルチドの安全性プロファイルを確認するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、添付文書（「使用上の注意　2.重要な基本的注意」の項）にインスリン製剤との併用に関する注意と対処法を記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療関係者に対しインスリン製剤との併用に関する情報を提供し、適正使用に関する理解を促すため。

１．２　有効性に関する検討事項

実臨床における長期投与時の有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 実臨床下においては、デュラグルチドの長期使用が想定されるが、国内における臨床開発段階での投与期間は最長52週間と限定されたものであったため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 特定使用成績調査において、デュラグルチド長期投与時の有効性に関する情報も収集する。
実臨床における2型糖尿病患者でのインスリン製剤との併用療法の有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 日本人におけるインスリン製剤との併用に関する検討は行われておらず、実臨床下においてはインスリン製剤との併用療法が想定されるため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 製造販売後臨床試験
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 製造販売後臨床試験において、デュラグルチドとインスリン製剤との併用療法における有効性に関する情報も収集する。

２．医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査等より報告される有害事象症例の評価及び当局への報告	
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	【実施期間】 販売開始から 6 ヵ月間 【評価、報告の予定時期】 調査終了から 2 ヵ月以内
特定使用成績調査	
	【目的】 主要目的 日常診療下における国内 2 型糖尿病患者に対し、デュラグルチドを長期投与した際の低血糖、急性膵炎及び心血管系イベント（MACE: Major Adverse Cardiovascular Events）を含む安全性プロファイルを検討する。 副次目的 1. HbA1c の値を測定する。 2. Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire（DTSQ）を用いて患者の治療満足度を測定する。 【実施計画案】 実施期間： 5 年間（登録期間 2 年、観察期間 3 年間） 目標症例数： 3150 例（安全性解析対象症例数として 3000 例） 実施方法：中央登録方式 観察期間：36 ヵ月間 重点調査項目：低血糖、急性膵炎、心血管系イベント（MACE） 【実施計画の根拠】 実施の経緯 低血糖はデュラグルチドの重要な特定されたリスク、急性膵炎及び心血管系リスクは重要な潜在的リスクである。これらの安全性検討事項に基づき、国内においてデュラグルチドによる治療を必要とする 2 型糖尿病患者に対し、デュラグルチドの医薬品安全性監視活動として前向き観察研究を実施することとした。 目標症例数設定根拠 日本のデータベースに基づく疫学研究によると急性膵炎の発現率は 4.75 件/1000 人・年（Urushihara et al. 2012*）であり、製造販売後調査（観察期間 3 年）における脱落率が年約 25%（社内データ）であることから、3000 例、3 年間の調査を行うことによって、約 30 例の急性膵炎症例の観察が予想される。同様に、国内第 II 相及び第 III 相試験の結果より、約 360 例の低血糖症例、約 65 例の心血管系事象（MACE）症例の収集が見込まれる。以上の理由により、デュラグルチドの特定使用成績調査における安全性解析対象症例数を 3000 例、脱落率を 5%と想定して目標登録症例数を 3150 例と設定した。

	【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時、調査終了時 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 追加の措置 ● 医薬品リスク管理計画書を改訂する。 ● 添付文書、取扱説明書、患者向医薬品ガイド等の資材を改訂する。 ● 適正使用のための追加の資材を作成する。 開始の決定基準 当該特定使用成績調査での副作用発現頻度がデュラグルチドの臨床試験成績で示された副作用発現頻度を超えた場合、あるいはデュラグルチドの安全性プロファイルと大きく変わる場合。
製造販売後臨床試験	
	インスリン製剤との併用に関するプラセボ対照二重盲検比較試験 試験デザインについては、現在検討中。

*: Urushihara H, Taketsuna M, Liu Y, Oda E, Nakamura M, Nishiuma S, Maeda R. Increased risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: an observational study using a Japanese hospital database. PLoS One. 2012;7(12):e53224. doi: 10.1371/journal.pone.0053224. Epub 2012 Dec 27

３．有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査	
	2.　医薬品安全性監視計画の概要を参照のこと
製造販売後臨床試験	
	2.　医薬品安全性監視計画の概要を参照のこと

４．リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動		
通常のリスク最小化活動の概要： ● 添付文書、取扱説明書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査	販売開始から 6 ヵ月後	販売開始時より実施（予定）

５．医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

５．１　医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査等より報告される有害事象症例の評価及び当局への報告				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から6ヵ月後	販売開始時より実施（予定）	販売開始から8ヵ月以内
特定使用成績調査	安全性定期報告書作成時に集積された症例数／3150例	安全性定期報告時 調査終了時	販売開始6ヵ月後より実施（予定）	最終報告書作成：Last Patient Visit（最終患者診療日）から約1年後
製造販売後臨床試験	安全性定期報告書作成時に集積された症例数（検討中）	安全性定期報告時 調査終了時	販売開始後実施（検討中）	最終報告書作成：Last Patient Visit（最終患者診療日）から約1年後

５．２　有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
特定使用成績調査	安全性定期報告書作成時に集積された症例数／3150例	安全性定期報告時 調査終了時	販売開始6ヵ月後より実施（予定）	最終報告書作成：Last Patient Visit（最終患者診療日）から約1年後
製造販売後臨床試験	安全性定期報告書作成時に集積された症例数（検討中）	安全性定期報告時 調査終了時	販売開始後実施（検討中）	最終報告書作成：Last Patient Visit（最終患者診療日）から約1年後

５．３　リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書、取扱説明書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査	販売開始から 6 ヵ月後	販売開始時より実施（予定）